



REGISTRO DE LA  
PROPIEDAD INDUSTRIAL

ESPAÑA

⑪ N.º de publicación: ES 2 013 391

⑫ Número de solicitud: 8900452

⑬ Int. Cl.<sup>4</sup>: C07D 209/42

C07D 209/14

//A61K 31/40

⑭

## PATENTE DE INVENCION

A6

⑮ Fecha de presentación: **08.02.89**

⑯ Fecha de anuncio de la concesión: **01.05.90**

⑰ Fecha de publicación del folleto de patente:  
**01.05.90**

⑱ Titular/es:  
**Consejo Superior Investigaciones Cientificas  
Serrano, 117  
28006 Madrid, ES**

⑲ Inventor/es: **Fernández Alvarez, Eldiberto;  
Elorriaga Recalde, Carlos;  
Cruces Villalobos, M. Angeles y  
Díaz Díaz, Antonio**

⑳ Agente: **No Consta**

㉑ Título: **Procedimiento para la preparación de derivados acetilénicos y alénicos de 2 - aminometil - 5 - metoxiindoles.**

㉒ Resumen

Se describe un procedimiento para la obtención de derivados acetilénicos y alénicos de 2 - aminometil - 5 - metoxiindoles, de interés farmacológico como inhibidores de monoaminooxidasas. El procedimiento se desarrolla en tres pasos sucesivos: a) se parte de los ácidos 1 - H (alquil o aril) - 5 - metoxiindol - 2 - carboxílicos que tratados con haluros de acilo conducen a los correspondientes haluros de ácido, los cuales reaccionan con aminas para dar las respectivas amidas (2); b) las amidas se reducen con hidroruro de litio y aluminio a las respectivas aminas (3), que se aíslan y caracterizan como bases libres o algunas de sus sales; c) las aminas (3) obtenidas se someten a una reacción de N - alquilación con haluros acetilénicos o alénicos, en presencia de tercbutilamina para dar las aminas acetilénicas o alénicas (4) deseadas, que se aíslan y caracterizan por los métodos usuales de la química orgánica, ya como tales o en forma de alguna de sus sales. Las aminas (3) y (4) se estudiaron como inhibidores de las monoaminooxidasas A y B y se aportan datos sobre sus actividades y selectividades como inhibidores de estas enzimas.

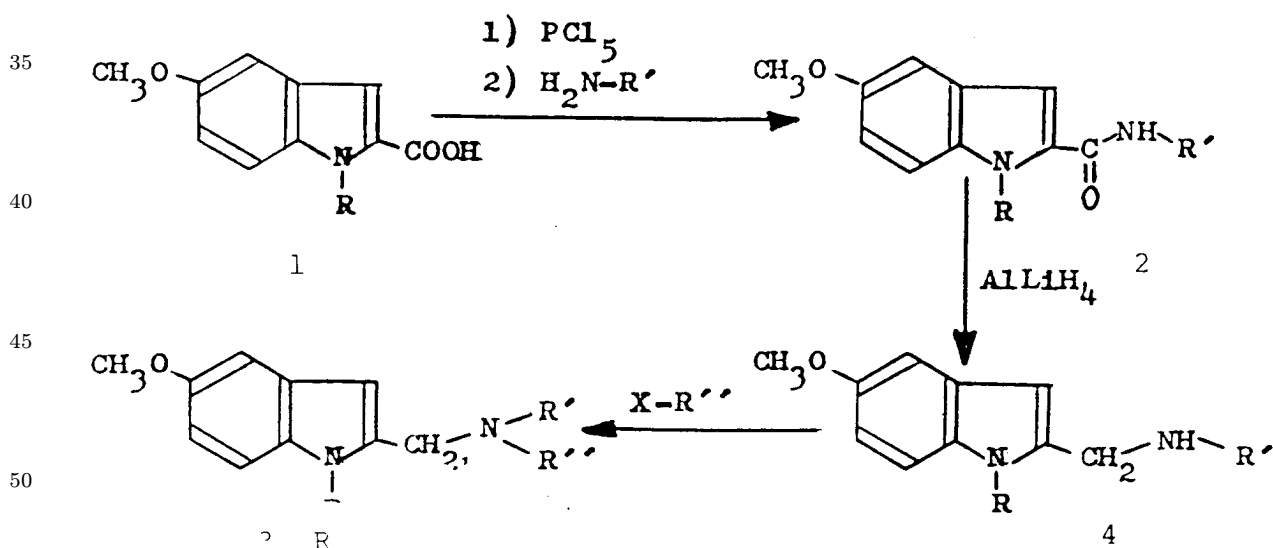
## DESCRIPCION

En esta memoria se describe el desarrollo de un procedimiento nuevo para la preparación de una serie de derivados acetilénicos y alénicos de 2 - aminometil - 5metoxiindoles, todos ellos nuevos en la literatura química, con estructuras referibles a las fórmulas 2, 3 y 4 del Esquema de las páginas 3 - 4 de esta memoria, en las cuales los radicales R, R' y/o R'' pueden ser cualquiera de los indicados en el citado esquema u otros similares desde el punto de vista químico. En particular, cuando R es hidrógeno (R=H) o metilo (R=CH<sub>3</sub>), R' es hidrógeno (R'=H), metilo (R'=CH<sub>3</sub>), isopropilo (R'=CH<sub>3</sub>)CH o bencilo (R'=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>-) y R' y/o R'' son 2 - propinilo (R''= - CH<sub>2</sub> - C≡CH), 2 - butinilo (R''= - CH<sub>2</sub> - C≡C - CH<sub>3</sub>) ó 2,2 - butadienilo (R''= - CH<sub>2</sub> CH=C=CH<sub>2</sub>).

El desarrollo del procedimiento que se describe en esta memoria es continuación de la idea inicial de asociar en una misma molécula agrupamientos indólicos diversamente substituidos con agrupamientos acetilénicos o alénicos, a través de una adecuada variación estructural que, en cada caso, cubriendo aspectos parciales de la gran variación estructural posible, ha sido ya objetivo sucesivo por nuestra parte a través de las patentes españolas números 407.703 (6 de octubre 1972), 421.185 y 421.186 (6 de diciembre de 1973), 542.696 (29 de abril 1985) y 8602588 (14 de 1985), todas ellas a favor del Consejo Superior de Investigaciones Científicas.

La idea que ha inspirado el desarrollo de estos procedimientos persigue la obtención de nuevos productos potencialmente capaces de afectar procesos biológicos básicos, tales como las funciones biológicas de las aminas biógenas o de sus precursores o metabolitos así como de sustancias con actividad biológica relacionada y, en particular, la desaminación oxidativa de fenilalquilaminas, tales como las catecolaminas y compuestos relacionados, indolilalquilaminas, tales como la serotonina y compuestos relacionados, y otras alquilaminas, arilaminas o arilalquilaminas.

Los compuestos a que hacen referencia las fórmulas anteriores, de acuerdo con las previsiones implícitas en la idea que ha inspirado su precipitación, caracterización y estudio biológico, se han mostrado útiles como agentes psicofarmacológicos de tipo antidepresivo y en especial como inhibidores de la monoaminooxidasa, como antagonistas de la serotonina, moduladores de receptores adrenérgicos y serotoninérgicos y como agentes cardiovasculares.



X = Cl, Br, I

Compuestos 1: a) R=H; b) R=CH<sub>3</sub>

Compuestos 2 y 3: a) R=R'=H; b) R=H, R'=CH<sub>3</sub>; c) R=CH<sub>3</sub>,

R,=H; d) R=R,=CH<sub>3</sub>

	R	R,	R''
5	a) H	H	- CH <sub>2</sub> - C≡CH
	b) H	- CH <sub>2</sub> - C≡CH	- CH <sub>2</sub> - C≡CH
	c) H	CH <sub>3</sub>	- CH <sub>2</sub> - C≡CH
	d) H	H	- CH <sub>2</sub> - C≡C - CH <sub>3</sub>
10	e) H	- CH <sub>2</sub> - C≡C - CH <sub>3</sub>	- CH <sub>2</sub> - C≡C - CH <sub>3</sub>
	f) H	CH <sub>3</sub>	- CH <sub>2</sub> - C≡C - CH <sub>3</sub>
	g) H	H	- CH <sub>2</sub> - C≡C=CH <sub>3</sub>
	h) H	- CH <sub>2</sub> - CH=C=CH <sub>2</sub>	- CH <sub>2</sub> - CH=C=CH <sub>2</sub>
15	i) HH3	CH <sub>3</sub>	- CH <sub>2</sub> - CH=C=CH <sub>2</sub>
	j) CH <sub>3</sub>	H	- CH <sub>2</sub> - C≡CH
	k) CH <sub>3</sub>	- CH <sub>2</sub> - C≡CH	- CH <sub>2</sub> - C≡CH
	l) CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	- CH <sub>2</sub> - C≡CH
20	m) CH <sub>3</sub>	H	- CH <sub>2</sub> - C≡C - CH <sub>3</sub>
	n) CH <sub>3</sub>	- CH <sub>2</sub> - C≡C - CH <sub>3</sub>	- CH <sub>2</sub> - C≡C - CH <sub>3</sub>
	o) CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	- CH <sub>2</sub> - C≡C - CH <sub>3</sub>
	p) CH <sub>3</sub>	H	- CH <sub>2</sub> - CH=C=CH <sub>2</sub>
	q) CH <sub>3</sub>	- CH <sub>2</sub> - CH=C=CH	- CH <sub>2</sub> - CH=C=CH <sub>2</sub>
25	r) CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	- CH <sub>2</sub> - CH=C=CH <sub>2</sub>

Los compuestos que se describen en esta memoria han sido obtenidos conforme a la secuencia de reacciones que se ilustra en el esquema de las páginas 3 - 4.

Las amidas de fórmula general 2 se obtuvieron haciendo reaccionar los ácidos de fórmula general 1, bien secos y triturados, con pentacloruro de fósforo, oxiclururo de fósforo o cloruro de tionilo, obteniéndose en general los mejores resultados con el pentacloruro de fósforo. Las reacciones se han efectuado en un disolvente inerte, como éter etílico, benceno, dioxano u otros similares, a temperatura ambiente, bajo agitación, protegiendo las mezclas de la humedad ambiente, generalmente durante una noche. Después de eliminar el disolvente a vacío en evaporador rotario, a temperatura ambiente o próxima a ella, el residuo se disgregó con nuevas adiciones de disolvente, repitiendo las evaporaciones a vacío, hasta eliminar el cloruro de hidrógeno y otros subproductos de reacción y el residuo bruto del correspondiente cloruro de ácido se disolvió en éter etílico, benceno u otro disolvente inerte similar y a la disolución, enfriada en baño de hielo se añadió, bajo agitación, un exceso de la amina (R' - NH<sub>2</sub>), hasta pH francamente básico de la mezcla. Esta se agitó a temperatura ambiente durante unas horas, se eliminó el disolvente a vacío por evaporación rotatoria y el residuo se suspendió en agua. Se recogió el sólido por filtración, se lavó con agua, se secó y se recrystalizó del disolvente apropiado en cada caso, hasta punto de fusión constante. Las amidas 2 obtenidas se caracterizaron por sus análisis elementales para C, H y N, sus espectros IR y 1H - RMN y UV, que en todo caso fueron satisfactorios para lo esperado.

La reducción de las amidas 2 para obtener las aminas 3 se realizó con un exceso de hidruro de litio y aluminio, en éter etílico, tetrahydrofurano u otro disolvente apropiado, a temperatura variable entre la ambiente y reflujo del disolvente, y bajo agitación. Las reacciones transcurren de forma prácticamente cuantitativa, con formación de muy pocos productos secundarios, por lo que con tiempos suficientemente prolongados de reacción se obtienen rendimientos generalmente cuantitativos. Este tiempo varió entre 3 y 20 horas, dependiendo de la temperatura y del disolvente empleado en cada caso.

Cuando las reacciones se dieron por terminadas, la mezcla de reacción, enfriada en baño de hielo, se descompuso por adición cuidadosa de agua, bajo agitación, hasta destrucción del exceso de hidruro de litio y aluminio. Se centrifugó, recogiendo la solución sobrenadante, y el precipitado se extrajo repetidamente con un disolvente apropiado de la correspondiente amina 3, generalmente tetrahydrofurano. Los extractos reunidos se llevaron a sequedad a vacío en un evaporador rotatorio para dar la amina 3 bruta, que en cada caso se caracterizó previa purificación ya como base libre, ya preparadando alguna de sus sales, tales como oxalatos, hidroclouros, hidrobromuros u otras, por análisis elemental y a través de los correspondientes espectros IR, 1H - RMN y UV, que en todos los casos fueron satisfactorios para las estructuras dadas.

Para la obtención de las aminas 4 a partir de las aminas 3 se trataron éstas con el correspondiente haluro de alquilo, generalmente el correspondiente bromuro ( $R''Br$ ), en la relación molar teóricamente requerida, en un disolvente apropiado, tal como metanol, etanol, éter dietílico, tetrahidrofurano, benceno u otro similar, en presencia de al menos un mol de terc - butilamina o mejor en exceso, por mol de haluro empleado. No obstante, cuando se partió de una de las sales de las aminas 3, se siguieron alternativamente dos variantes:

a) La correspondiente sal de la amina 3, disuelta en agua, se alcalinizó con solución de hidróxido de sodio o con carbonato o bicarbonato de sodio, para liberar la correspondiente amina y ésta se extrajo con un disolvente apropiado, tal como benceno, éter etílico, cloroformo u otro similar. Se secó la solución con sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente para obtener la base libre, procediendo después como se ha indicado antes.

b) También, la correspondiente sal de la amina 3 se disolvió o suspendió en el disolvente de reacción, generalmente tetrahidrofurano. A la mezcla se añadió terc - butilamina en cantidad suficiente para neutralizar el ácido correspondiente a la sal y, al menos un mol adicional por mol de amina 3 sometida a la reacción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante al menos una hora y se procedió después como se indicó anteriormente al partir de las aminas libres.

En cualquiera de los casos, a la disolución o suspensión de la amina 3 ó de cualquiera de sus sales, en presencia de la terc - butilamina y en el disolvente apropiado, se añadió enfriando exteriormente, bajo agitación y lentamente una disolución del correspondiente haluro de alquilo, en el mismo disolvente y en cantidad del haluro estequiométrica con la de la amina 3. La mezcla se mantuvo a temperatura variable, entre la ambiente o hasta reflujo del disolvente y, cuando la reacción se dió por terminada, generalmente previo análisis de la composición de la mezcla por cromatografía de capa fina, se procedió como sigue:

Se eliminó por evaporación rotatoria el disolvente y el residuo se disolvió en agua. La solución, en caso necesario, se alcalinizó con solución de hidróxido, bicarbonato o carbonato de sodio o de potasio y la mezcla de aminas se extrajo con un disolvente apropiado, tal como éter, benceno, cloroformo u otros similares. De los extractos reunidos se eliminó el disolvente por evaporación rotatorio y el residuo se trató con más disolvente y se evaporó igualmente éste. Este proceso se repitió varias veces, hasta eliminar todos los restos de terc - butilamina. El residuo se disolvió en un disolvente apropiado, tal como éter, benceno, acetato de etilo u otros o mezclas adecuadas y se fraccionó en una columna cromatográfica de Kieselgel 60 F - 245 (Merck), eluyendo la misma con el disolvente apropiado, generalmente el mismo en que la mezcla se aplicó a la columna.

Mediante esta cromatografía se separan muy bien las mezclas de aminas que forman el producto bruto de la reacción. En los casos en que  $R'$  es metilo ( $R'=CH_3$ ), la mezcla solamente contiene la amina 4 formada, con restos de la amina 3 de partida y trazas de impurezas. En los casos en que  $R'$  es hidrógeno ( $R'=H$ ), las mezclas contienen la correspondiente amina secundaria 4 ( $R'=H$  y  $R''=$  propargilo, 2 - butinilo ó 2,3 - butadienilo), pequeñas cantidades (10 - 30%) de la amina terciaria 4 en que  $R'=R''$  ( $R''=$  propargilo, 2 - butinilo ó 2,3 - butadienilo) y trazas de impurezas. Estas mezclas se separaron muy bien en todos los casos, eluyendo siempre primero la correspondiente amina terciaria 4, en que  $R'=R''$  ( $R''=$  propargilo, 2 - butinilo ó 2,3 - butadienilo), en los casos en que hay lugar a su formación, seguida de la correspondiente amina secundaria 4, con  $R'=H$  y  $R''=$  propargilo, 2 - butinilo, ó 2,3 - butadienilo, o en su caso la correspondiente amina terciaria 4, con  $R'=CH_3$  y  $R''=$  propargilo, 2 - butinilo ó 2,3 - butadienilo y, finalmente, con elución muy retardada siempre, los restos de la amina de partida.

En cada caso, los eluidos que contenían cada una de las citadas aminas, se reunieron para cada caso y se eliminaron los disolventes por evaporación rotatoria. Las aminas brutas obtenidas se purificaron por recristalización del disolvente apropiado en cada caso, y/o se obtuvieron y purificaron algunas de sus sales, caracterizando los compuestos por análisis elemental y por los espectros IR,  $^1H$  - RMN y UV, que fueron satisfactorios en todos los casos.

Los compuestos 3 y 4, cuyas estructuras se ilustran en el esquema de las páginas 3 - 4, han sido estudiados, entre otras propiedades biológicas y farmacológicas, como inhibidores de las monoaminooxidasas A y B de mitocondrios de cerebro de vacuno, tiramina como sustrato común a ambas formas de la enzima(s), feniletilamina como sustrato específico de la forma B y serotonina como sustrato específico de la forma A. Los resultados se resumen a continuación para cada compuesto estudiado, y se han expresado en valores de  $pI_{50} = -\log. (I_{50})$ , que se dan entre paréntesis, siendo en cada caso ( $I_{50}$ ) la concentración molar del compuesto que, bajo las condiciones del ensayo, inhibía 50% la actividad enzimática corres-

pondiente.

Los siguientes compuestos no mostraron selectividad para la inhibición de las formas A y B de la monoaminoxidasa y los valores de  $pI_{50}$  para ambas formas se dan a continuación entre paréntesis: 3a (4,30); 3c (4,74); 3d (3,89); 4h (6,35); 4k (5,55); 4o (7,45); 4q (6,25).

Los siguientes compuestos mostraron selectividad en la inhibición frente a monoaminoxidasas A y B, siendo más efectivos frente a la monoaminoxidasa A que frente a la B: 3b ( $A \leq 4,00$ ;  $B > 4,00$ ); 4a ( $A = 6,66$ ;  $B = 3,96$ ); 4c ( $A = 8,15$ ;  $B = 6,35$ ); 4d ( $A = 6,20$ ;  $B < 3,48$ ); 4e ( $A \leq 4,70$ ;  $B < 4,70$ ); 4f ( $A = 8,05$ ;  $B = 4,89$ ); 4g ( $A = 7,35$ ;  $B = 5,60$ ); 4i ( $A = 7,75$ ;  $B = 5,30$ ); 4j ( $A = 7,68$ ;  $B = 4,35$ ); 4l ( $A = 8,05$ ;  $B = 6,05$ ); 4m ( $A = 6,89$ ;  $B = 4,10$ ); 4n ( $A = 5,40$ ;  $B < 3,30$ ); 4p ( $A = 7,66$ ;  $B = 6,40$ ); 4r ( $A = 8,27$ ;  $B = 6,30$ ).

## EJEMPLOS

15 *Preparación de 2 - (5 - metoxiindol) carboxamidas.* Fórmula 2 del esquema de las páginas 3 - 4.

*Ejemplo número 1. N - Metil - 2 - (1 - metil - 5 - metoxiindol)car - boxamida. 2d*

A una disolución del ácido 1 - metil - 5 - metoxiindol - 2carboxílico (4,1 g, 20 mmoles) en éter etílico (250 ml) o benceno (200 ml) secos sobre sodio, se añadió en pequeñas porciones y bajo agitación pentacloruro de fósforo (5,0 g, 24 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente, protegida de la humedad, durante una noche. Se eliminó el disolvente a vacío por evaporación rotatoria y al residuo se añadió una nueva porción de disolvente seco (35 ml), procediendo de nuevo a su evaporación a vacío. Esta operación se repitió varias veces hasta eliminar totalmente el cloruro de hidrógeno y el oxiclورو de fósforo. El residuo de cloruro del ácido bruto se disolvió en éter o en benceno secos, se enfrió la solución en baño de hielo y, bajo agitación, se añadió solución acuosa de metilamina al 40% (5,0 g). La mezcla se agitó después a temperatura ambiente durante una noche. Se eliminó el disolvente a vacío en el evaporador rotatorio y el residuo se suspendió en agua. Se recogió por filtración el material insoluble y se recrystalizó; p.f. = 183°C (de etanol). Rendimiento cuantitativo.

De modo similar se han obtenido los siguientes compuestos:

2 - (5 - metoxiindol)carboxamida, 2a. A partir del ácido 5metoxiindol - 2 - carboxílico e hidróxido amónico; p.f. = 205 - 206°C (de etanol/agua). Rendimiento cuantitativo.

N - Metil - 2 - (5 - metoxiindol)carboxamida, 2b. A partir del ácido 5 - metoxiindol - 2 - carboxílico y metilamina; p.f. = 226 - 228°C (de etanol). Rendimiento cuantitativo.

2 - (1 - Metil - 5 - metoxiindol)carboxamida, 2c. A partir del ácido 1 - metil - 5 - metoxiindol - 2 - carboxílico e hidróxido amónico; p.f. = 220°C (de etanol). Rendimiento cuantitativo.

*Preparación de 2 - (5 - metoxiindolil)metilaminas.* Fórmula 3 del esquema de las páginas 3 - 4.

*Ejemplo número 2. N - Metil - 2 - (1 - metil - 5 - metoxiindolil)me - tilamina, 3d*

A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (3,0g, 70 mmoles) en tetrahydrofurano (100 ml) seco sobre sodio, se añadió gota a gota una disolución de la amida 2d (4,10 g, 20 mmoles) en tetrahydrofurano (60 ml). La mezcla se calentó a reflujo hasta que la reducción de la amida era completa (unas 5 horas) y después se enfrió en un baño de hielo. Bajo agitación se añadió agua gota a gota, hasta destrucción completa del exceso de hidruro. Se centrifugó el precipitado de hidróxido de aluminio y se decantó el sobrenadante. El precipitado se extrajo varias veces con tetrahydrofurano. Los extractos reunidos se llevaron a sequedad por evaporación rotatoria para dar la amina 3d bruta y prácticamente pura: p.f. = 55°C (de benceno/éter de petróleo). Rendimiento 93 - 98%.

El hidrocloreuro de la amina se obtuvo disolviendo ésta en éter seco, enfriando la solución y añadiendo solución de cloruro de hidrógeno en etanol absoluto; p.f. = 226°C (de etanol/éter).

De modo similar se obtuvieron los siguientes compuestos:

2 - (5 - Metoxiindolil)metilamina, 3a. A partir de la amida 2a; p.f. = 85°C (de hexano). Rendimiento 92 - 96%. Hidrocloreuro, p.f. < 295°C (de etanol absol./éter).

*N* - Metil - 2 - (5 - metoxiindolil)metilamina, 3b. A partir de la amida 2b se obtuvo la amina en forma de un aceite, con rendimiento de 96%. Hidrocloreuro, p.f. = 212°C (de etanol/éter).

2 - (1 - Metil - 5 - metoxiindolil)metilamina, 3c. A partir de la amida 2c; p.f. = 64°C (de benceno/éter petrcoleo). Rendimiento alrededor del 96%. Hidrocloreuro, p.f. > 250°C (de etanol/éter).

*Ejemplo número 3.* *N* - (2,3 - Butadienil) - 2 - (1 - metil - 5 - metoxiindolil)metilamina, 4p y *N,N* - Bis(2,3 - butadienil) - 2 - (1 - me - til - 5 - metoxiindolil)metilamina, 4q.

Se han obtenido a partir de la amina 3c libre, de su hidrocloreuro o de cualquier otra de sus sales, por tratamiento con bromuro de 2,3 - butadienilo, siguiendo alternativamente cualquiera de los siguientes procedimientos:

1. - *A partir de la amina libre.* A una disolución de la amina 3c (1,54 g, 7,5 mmoles) en tetrahidrofurano (unos 50 ml) se añadió terc - butilamina (0,8 g, 11 mmoles) y a la disolución fría se añadió gota a gota y bajo agitación, bromuro de 2,3 - butadienilo (0,10 g, 7,5 mmoles) disuelto en tetrahidrofurano (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante unas 24 horas, en que la cromatografía en capa fina de una muestra alicuota indicó que la reacción era prácticamente completa. Se eliminó el disolvente a vacío por evaporación rotatoria y el residuo se disolvió en agua. La solución básica (si no lo fuese se alcaliniza con solución de hidróxido de sodio, de bicarbonato o de carbonato de sodio) se extrae con éter y los extractos reunidos se secan sobre sulfato de sodio anhidro. Se concentra la solución a vacío en el evaporador rotatorio y se aplica a una columna seca (20x4 cm) de Kieselgel Merck 60 F - 245. La columna se eluyó con mezcla éter etílico/tolueno (10/1, v/v). La composición de los eluidos se siguió por cromatografía de capa fina, desarrollada con el mismo disolvente. Eluye primero el compuesto 4q (Rf = 0,82), seguido del compuesto 4p (Rf = 0,38) y posteriormente se eluyen restos de la amina de partida. Los eluidos conteniendo cada uno de los residuos se disolvieron en éter etílico y las respectivas soluciones se trataron con solución de cloruro de hidrógeno en etanol absoluto, con lo que cristalizan los respectivos hidrocloreuros. Se obtuvieron así: el *hidrocloreuro* de 4p, p.f. = 204°C (de etanol); rendimiento alrededor del 55°: el *hidrocloreuro* de 4q, p.f. = 172°C (de etanol/éter), rendimiento alrededor del 20%.

2. - *A partir del hidrocloreuro de 3c.* Se han seguido alternativamente los dos métodos siguientes: a) El hidrocloreuro de 3c se disuelve en agua. La solución se alcaliniza con solución de hidróxido de sodio, de bicarbonato o de carbonato de sodio. La amina 3c se extrae con éter y los extractos reunidos se secan con sulfato de sodio anhidro. Se elimina el disolvente y el residuo de la amina libre se trata como se indicó más arriba en el punto 1.

b) El hidrocloreuro de 3c se suspende en tetrahidrofurano y a la suspensión se añaden al menos tres moles de terc-butilamina por mol de hidrocloreuro. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una hora y luego se enfria en baño de hielo, continuando con la adición del bromuro de 2,3 - butadienilo como se indicó más arriba en el apartado 1.

Por cualquiera de los procedimientos indicados, los rendimientos en las aminas 4p y 4q depende de la relación molar de amina 3c empleada a bromuro de 2,3 - butadienilo. Si se emplean dos moles del bromuro por mol de amina, los rendimientos prácticamente se invierten respecto a los indicados, obteniéndose alrededor de 20 - 25% de la amina 4p y 55 - 60% de la amina 4q.

Siguiendo al menos uno de los procedimientos arriba indicados y utilizando relación molar de amina 3 a haluro de alquilo 1/1, se obtuvieron, de modo similar los siguientes compuestos:

*N* - Propargil - 2 - (5 - metoxiindolil)metilamina, 4a. A partir de la amina 3a y bromuro de propargilo. Eluyente de cromatografía, éter etílico; Rf = 0,25. Hidrocloreuro, p.f. 183°C (de etanol/éter). Rendimiento alrededor de 50%.

*N* - *N* - Bis(propargil) - 2 - (5 - metoxiindolil)metilamina, 4b. A partir de la amina 3a y bromuro de propargilo. Eluyente de cromatografía, éter etílico, Rf = 0,79. Hidrocloreuro, inestable. Rendimiento alrededor del 15 - 20%.

*N* - Metil - *N* - propargil - 2 - (5 - metoxiindolil)metilamina, 4c. A partir de la amina 3b y bromuro de propargilo. Eluyente de cromatografía, éter etílico; Rf = 0,75. Rendimiento alrededor del 75%. Oxalato ácido, p.f. = 118°C (de etanol).

*N* - (2 - butinil) - 2 - (5 - metoxiindolil)metilamina, 4d. A partir de la amina 3a y bromuro de 2 - buti-

nilo. Disolvente de cromatografía, éter etílico, Rf = 0,40. Rendimiento alrededor del 50%. Oxalato ácido, p.f. = 190°C (etanol).

5 *N,N* - Bis(2 - butinil) - 2 - (5 - metoxiindolil)metilamina, 4e. A partir de la amina 3a y bromuro de 2 - butinilo. Disolvente de cromatografía, éter etílico, Rf = 0,82. Rendimiento, 20%. Oxalato ácido, p.f. = 159°C (etanol/éter etílico).

10 *N* - (2 - Butinil) - *N* - metil - 2 - (5 - metoxiindolil)metilamina, 4f. A partir de la amina 3b y bromuro de 2 - butinilo. Disolvente de cromatografía, éter etílico, Rf = 0,45. Rendimiento alrededor del 75%. Oxalato ácido, p.f. = 170°C (de etanol/éter).

15 *N* - (2,3 - butadienil) - 2 - (5 - metoxiindolil)metilamina, 4g. A partir de la amina 3a y bromuro de 2,3 - butadienilo. Disolvente de cromatografía, éter etílico/metanol (2/1, v/v), Rf = 0,49. Rendimiento alrededor del 55%. Oxalato ácido, p.f. 168°C (metanol).

*N,N* - Bis(2,3 - butadienil) - 2 - (5 - metoxiindolil)metilamina, 4h. A partir de la amina 3a y bromuro de 2,3 - butadienilo. Disolvente de cromatografía, éter etílico/metanol (2/1, v/v), Rf = 0,71. Rendimiento alrededor del 15%. Oxalato ácido, p.f. = 130°C (etanol/éter etílico).

20 *N* - (2,3 - butadienil) - *N* - metil - 2 - (5 - metoxiindolil)metilamina, 4i. A partir de la amina 3b y bromuro de 2,3 - butadienilo. Disolvente de cromatografía, éter etílico, Rf = 0,75. Rendimiento alrededor del 75 - 80%. Oxalato ácido, p.f. = 52°C (de etanol/éter).

25 *N* - Propargil - 2 - (1 - metil - 5 - metoxiindolil)metilamina, 4j. A partir de la amina 3c y bromuro de propargilo. Disolvente de cromatografía, éter etílico/benceno (10/1, v/v), Rf = 0,42. Rendimiento alrededor del 45 - 50%. Hidrocloreuro, p.f. = 205°C (etanol/éter).

30 *N,N* - Bis(propargil) - 2 - (1 - metil - 5 - metoxiindolil)metilamina. 4k. A partir de la amina 3c y bromuro de propargilo. Disolvente de cromatografía, éter etílico/benceno (10/1, v/v), Rf = 0,78. Rendimiento alrededor del 15 - 20%.

35 *N* - Metil - *N* - propargil - 2 - (1 - metil - 5 - metoxiindolil)metilamina 4l. A partir de la amina 4c y bromuro de propargilo. Disolvente de cromatografía, éter etílico, Rf = 0,45. Rendimiento alrededor del 75%. Hidrocloreuro, p.f. = 188°C (de etanol/éter).

*N* - (2 - Butinil) - 2 - (1 - metil - 5 - metoxiindolil)metilamina, 4m. A partir de la amina 3c y bromuro de 2 - butinilo. Disolvente de cromatografía, éter etílico/tolueno (10/1, v/v), Rf = 0,42. Rendimiento alrededor del 50%. Hidrocloreuro, p.f. = 210°C (de etanol).

40 *N,N* - Bis(2 - butinil) - 2 - (1 - metil - 5 - metoxiindolil) metilamina, 4n. A partir de la amina 3c y bromuro de 2 - butinilo. Disolvente para la cromatografía, éter etílico/tolueno (10/1, v/v). Rf = 0,87. Rendimiento alrededor del 10 - 15%. Hidrocloreuro, p.f. = 117°C (de etanol/éter).

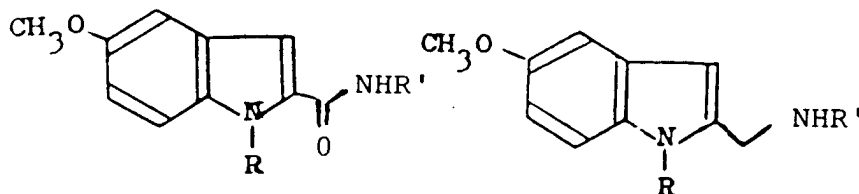
45 *N* - (2 - Butinil) - *N* - metil - 2 - (1 - metil - 5 - metoxiindolil)metilamina, 4o. A partir de la amina 3d y bromuro de 2 - butinilo. Disolvente para la cromatografía, éter etílico/benceno (3/1, v/v), Rf = 0,40. Rendimiento 75%. Hidrocloreuro, p.f. = 199°C (de etanol).

50 *N* - (2,3 - Butadienil) - *N* - metil - 2 - (1 - metil - 5 - metoxiindolil)metilamina, 4r. A partir de la amina 3d y bromuro de 2,3butadienilo. Disolvente para la cromatografía, éter etílico/benceno (1/1, v/v), Rf = 0,47. Rendimiento alrededor del 78%. Hidrocloreuro, p.f. = 185°C (de etanol).

Todos los compuestos mencionados en los ejemplos dieron análisis elementales correctos para C, H, N1 y en su caso Cl, así como espectros IR, UV y H - RMN satisfactorios en relación con los esperado para las estructuras propuestas.

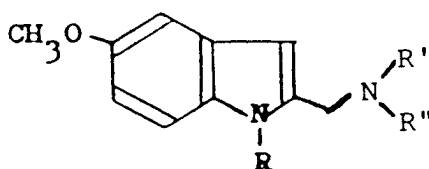
## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de derivados acetilénicos y alénicos de 2 - aminometil - 5 - metoxiindoles de fórmulas generales siguientes:



( I )

( II )



(III)

en la que R puede ser un radical alifático o aromático cualquiera y, en particular hidrógeno ( $R=H$ ) o metilo ( $R=CH_3$ );  $R'$  puede ser hidrógeno, metilo, propargilo ( $R'=CH_2-C\equiv C-CH$ ), 2 - butinilo ( $R'=-CH_2-C\equiv C-CH_3$ ), 2,3 - butadienilo ( $R'=CH_2-CCH=CH_2$ ) o cualquier otro radical alifático o aromático, sustituido o no sustituido;  $R''$  puede ser cualquier radical de tipo alénico o acetilénico y en particular propargilo (2propinilo), 2 - butinilo o 2,3 - butadienilo. El procedimiento se **caracteriza** porque se desarrolla esencialmente en tres pasos, a partir de un ácido 5 - metoxiindol - 2 - carboxílico, tal como el propio ácido 5 - metoxiindol - 2 - carboxílico o el ácido 1 - metil - 5 - metoxiindol - 2 - carboxílico o cualquier otro ácido 1 - alquil - 5 - metoxiindol - 2 - carboxílico ó 1 - aril - 5 - metoxiindol - 2 - carboxílico. En un primer paso, el ácido de partida se trata con pentacloruro de fósforo, o alternativamente con otros haluros de fósforo o con cloruro de tionilo, para obtener el cloruro de ácido correspondiente al ácido de partida, el cual y sin previa purificación se hace reaccionar en un disolvente inerte con una amina de fórmula general  $R'-NH_2$ , en la que  $R'$  tiene la significación antes indicada, para dar la correspondiente carboxamida, de fórmula general I. En un segundo paso, la carboxamida I se reduce a la amina representada por la fórmula general II, mediante tratamiento con hidruro de litio y aluminio en un disolvente inerte, tal como éter etílico o tetrahidrofurano, y las aminas formadas se aíslan como tales o en forma de alguna de sus sales, en particular como hidroccloruros o como oxalatos, preparados de forma convencional. En una tercera etapa, las aminas II se hacen reaccionar como tales o en forma de alguna de sus sales con haluros acetilénico o alénicos, en particular los bromuros de propargilo, de 2 butinilo ó de 2,3 - butadienilo, en presencia de terc-butilamina, para dar las aminas de fórmula general III, en las que R,  $R'$  y  $R''$  tienen cualquiera de las significaciones citadas anteriormente, y las aminas obtenidas se fraccionan y purifican por una técnica cromatográfica sobre gel de sílice, para aislarlas y **caracterizarlas** como tales aminas libres o en forma de alguna de sus sales, tales como hidroccloruros, hidrobromuros, oxalatos u otras similares.

2. Un procedimiento conforme con la reivindicación 1 **caracterizado** porque en la primera etapa el ácido indólico se hace reaccionar preferentemente con pentacloruro de fósforo, para dar el correspondiente cloruro del ácido indólico.

3. Un procedimiento conforme a la reivindicación 1 **caracterizado** porque en la segunda etapa se emplea como disolvente preferente tetrahidrofurano a reflujo.

4. Un procedimiento conforme a la reivindicación 1 **caracterizado** porque en la tercera etapa se emplea como disolvente preferente el tetrahidrofurano y se opera en presencia de al menos un mol de terc-butilamina por mol de haluro acetilénico o alénico empleado.